

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-060495
(43)Date of publication of application : 02.03.1999

(51)Int.CI. A61K 35/74
A61K 31/715
A61K 38/00
C08B 37/00

(21)Application number : 09-238938 (71)Applicant : KUREHA CHEM IND CO LTD
(22)Date of filing : 20.08.1997 (72)Inventor : MATSUNAGA KENICHI
OGUCHI YOSHIHARU
OHARA MINORU

(54) MEDICINE FOR PREVENTING DISEASE FOR IMMUNE SYSTEM IMMATURE ANIMAL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine for preventing diseases for immune system immature animals, capable of reducing seriousness of diseases contracted after maturation, and of enhancing treatment effect against diseases contracted after maturation.

SOLUTION: This medicine is obtained by including a compound selected from the group comprising (1) a protein polysaccharide obtained by drying mycelium, fruiting body, or culture broth of a basidiomycete belonging to the genus *Coriolus*, (2) a protein polysaccharide obtained by extracting protein polysaccharide (1) with hot water, condensing the obtained extract to dryness, (3) a protein polysaccharide obtained by extracting protein polysaccharide (1) with an alkali solution, neutralizing the obtained extract, removing substances having a molecular weight of 5,000 or smaller, followed by the condensation of the resultant solution to dryness, (4) a preparation from a bacterium belonging to, for example, the genus *Diplococcus*, and (5) a polysaccharide extracted from a fruiting body of a mushroom *Lentinus edodes*, as an active ingredient.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-60495

(43)公開日 平成11年(1999)3月2日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 35/74

識別記号

F I

A 61 K 35/74

A

31/715

31/715

38/00

ABD

C 08 B 37/00

P

C 08 B 37/00

A 61 K 37/02

ABD

審査請求 未請求 請求項の数19 FD (全 11 頁)

(21)出願番号

特願平9-238938

(71)出願人 000001100

吳羽化学工業株式会社

東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号

(72)発明者 松永 謙一

埼玉県所沢市上新井989-17

(72)発明者 小口 義春

東京都練馬区練馬3-10-13-501

(72)発明者 大原 稔

東京都板橋区富士見町19-25

(74)代理人 弁理士 森田 憲一

(54)【発明の名称】 免疫系未成熟動物用の疾病予防剤

(57)【要約】

【課題】 成熟後に罹病した疾病的重篤度が軽減されると共に、成熟後に罹病した疾病に対する治療効果を向上することのできる、免疫系未成熟期にある動物用の疾病予防剤を提供する。

【解決手段】 (1) カワラタケ属に属する担子菌の菌糸体、子実体、又は培養物を乾燥することにより得るタンパク多糖体、(2) タンパク多糖体(1)を熱水により抽出し、濃縮し、脱溶媒することにより得るタンパク多糖体、(3) タンパク多糖体(1)をアルカリ溶液により抽出し、中和し、分子量5000以下の物質を除去し、濃縮し、乾燥することにより得るタンパク多糖体、(4) ディプロコッカス属などに属する微生物からの調製物、及び(5) シイタケの子実体から抽出する多糖体からなる群から選んだ化合物を有効成分として含有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) カワラタケ属に属する担子菌の菌糸体、子実体、又は培養物を、含水率が10重量%以下になるまで95~115°Cで乾燥することにより得ることができ、タンパク質含量が10~20%であるタンパク多糖体、(2) 前記タンパク多糖体(1)を熱水により抽出し、得られた抽出液を濃縮し、更に脱溶媒することにより得ることができ、タンパク質含量が20~30%であるタンパク多糖体、(3) 前記タンパク多糖体(1)をアルカリ溶液により抽出し、得られた抽出液を中和し、分子量5000以下の物質を除去し、濃縮し、乾燥することにより得ることができ、タンパク質含量が18~38%であるタンパク多糖体、(4) ディプロコッカス属、ストレプトコッカス属、又はラクトバシリウス属に属する微生物からの調製物、及び(5) シイタケの子実体から抽出することにより得ができる多糖体からなる群から選んだ化合物を有効成分として含有することを特徴とする、免疫系未成熟期にある動物用の疾病予防剤。

【請求項2】 カワラタケ属に属する担子菌がカワラタケである、請求項1に記載の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤。

【請求項3】 前記タンパク多糖体(3)がPSKである、請求項1に記載の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤。

【請求項4】 ストレプトコッカス属に属する微生物からの調製物がOK-432である、請求項1に記載の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤。

【請求項5】 シイタケの子実体から抽出することにより得ができる多糖体がレンチナンである、請求項1に記載の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤。

【請求項6】 疾病が感染症である、請求項1~5のいずれか一項に記載の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤。

【請求項7】 疾病が腫瘍である、請求項1~5のいずれか一項に記載の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤。

【請求項8】 請求項1に記載のタンパク多糖体(1)、タンパク多糖体(2)、又はタンパク多糖体(3)を有効成分として含有することを特徴とする、免疫系未成熟期にあるヒト用の疾病予防用機能性食品。

【請求項9】 カワラタケ属に属する担子菌がカワラタケである、請求項8に記載の免疫系未成熟ヒト用の疾病予防用機能性食品。

【請求項10】 前記タンパク多糖体(3)がPSKである、請求項8に記載の免疫系未成熟ヒト用の疾病予防用機能性食品。

【請求項11】 疾病が感染症である、請求項8~10のいずれか一項に記載の免疫系未成熟ヒト用の疾病予防用機能性食品。

【請求項12】 疾病が腫瘍である、請求項8~10のいずれか一項に記載の免疫系未成熟ヒト用の疾病予防用

機能性食品。

【請求項13】 請求項1に記載のタンパク多糖体(1)、タンパク多糖体(2)、又はタンパク多糖体(3)を有効成分として含有することを特徴とする、免疫系未成熟期にある非ヒト動物用の疾病予防用飼料。

【請求項14】 カワラタケ属に属する担子菌がカワラタケである、請求項13に記載の免疫系未成熟非ヒト動物用の疾病予防用飼料。

【請求項15】 前記タンパク多糖体(3)がPSKである、請求項13に記載の免疫系未成熟非ヒト動物用の疾病予防用飼料。

【請求項16】 疾病が感染症である、請求項13~15のいずれか一項に記載の免疫系未成熟非ヒト動物用の疾病予防用飼料。

【請求項17】 疾病が腫瘍である、請求項13~15のいずれか一項に記載の免疫系未成熟非ヒト動物用の疾病予防用飼料。

【請求項18】 カワラタケ属に属する担子菌の菌糸体、子実体、又は培養物を、含水率が10重量%以下になるまで95~115°Cで乾燥することにより得ることができ、タンパク質含量が10~20%であることを特徴とする、タンパク多糖体。

【請求項19】 請求項18に記載のタンパク多糖体を熱水により抽出し、得られた抽出液を濃縮し、更に脱溶媒することにより得ることができ、タンパク質含量が20~30%であることを特徴とする、タンパク多糖体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、免疫系未成熟期にある動物用(例えば、ヒトを含む哺乳動物用、鳥類用、又は養殖水生動物用など)の疾病予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ヒトの各種疾病(例えば、癌又は感染症)に対する従来の治療又は予防方法では、患者が或る疾病に罹患したことが判明した後に治療を実施するか、あるいは、或る疾病に罹患する可能性の高い個体、すなわち、ハイリスク個体に対して予防を施すことが一般的である。例えば、ヒト癌治療には、手術や放射線療法、薬物療法などが用いられているが、これらの治療効果は決して充分なものではなく、中高年のガン死はいまだに社会的問題である。最近では、これら治療法の副作用が問題視され、患者の生活の質(QOL)をいかにして保つかということも重要視されている。同じく、ヒト感染症治療には化学療法剤やワクチンなどが用いられて成果をあげてきたものの、最近では、メチシリン耐性黄色ぶどう球菌(MRSA)のような薬剤耐性微生物による院内感染症や腸管出血性大腸菌O-157感染症など、従来の一般治療では対処が難しいものが現れ、社会的問題になっている。加えて、このような癌や感染症のような成人病に対しては、多種にわたる薬剤が用いられ、この

ことが医療財政を逼迫させている一つの原因でもある。抜本的な治療のみならず予防法も含めた新たな治療法が待望されている。

【0003】また、家畜・家禽産業や養殖業においては、多頭（又は多羽）飼育環境によるストレスや環境汚染等により、治療の難しい病気や、消化器又は呼吸器感染症などの日和見感染症が発生しやすく、最終的に敗血症などに罹り、死亡する確率が高い。なかでも、生体防御機構が未熟な幼児期個体や、生体防御機構が低下している個体での死亡率は極めて高い。これに対処するためには、各種の抗生物質や抗菌剤が用いられてきたが、薬剤耐性の増大や、豚、牛、家禽、又は魚類などから得られる加工食品等の生産物中への薬剤或いはその代謝物等の残留問題が発生し社会的問題となり、これら薬剤の使用が法的に制限され、さらに前記検査が厳しく隨時行われるようになった。即ち、これらの薬剤の使用中は勿論のこと、使用後一定期間は動物を出荷することができないようになってしまった。そのため、経済的損失は大きく、家畜、家禽、又は養殖水生動物等の生産性が低下するなど、経営上重大な問題を生じている。

【0004】一方、犬科又は猫科動物を中心とした愛がん動物に対する関心が高まり、これらの動物が人間生活の中の一部として取り扱われるようになっている。これら愛がん動物が同じく癌や感染症等の疾病を煩ったとき、対処療法としてとられている治療法は、抗生物質を中心とした化学療法が適用されているにとどまっている。また、一般的の細菌感染に加えて、ウイルス感染についても注目されはじめていて、例えばイヌパルボウイルスは、現在多くの幼犬が感染しており、重篤な好中球減少症が発現して死に至る病として、集中治療が必要である場合も少なくない。猫においても猫免疫欠乏ウイルス、又は猫白血病ウイルス等による感染により多くの猫が易感染状態に陥っており、こうした愛がん動物に対する予防を含めた抜本的な対応策が望まれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、種々の予防方法を鋭意研究したところ、新生児期の個体に対して或る種の予防処置を施しておくと、新生児期のみならず、その個体が成熟した後に罹病しても、その疾病的重篤度が軽減されることを見出した。更に、新生児期において前記の予防処置を施された個体では、成熟後に罹病した疾病に対する治療効果が向上することも見出した。新生児期における予防処置が、成熟後の疾病的重篤度や治療効果に有利な影響を与えることは、従来全く知られておらず、前記の予防処置は新規な治療手段を提供するものであり、本発明は、こうした知見に基づくものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、（1）カワラタケ属に属する担子菌の菌糸体、子実体、又は培養物

を、含水率が10重量%以下になるまで95~115°Cで乾燥することにより得ることができ、タンパク質含量が10~20%であるタンパク多糖体、（2）前記タンパク多糖体（1）を熱水により抽出し、得られた抽出液を濃縮し、更に脱溶媒することにより得ることができ、タンパク質含量が20~30%であるタンパク多糖体、（3）前記タンパク多糖体（1）をアルカリ溶液により抽出し、得られた抽出液を中和し、分子量5000以下の物質を除去し、濃縮し、乾燥することにより得ることができ、タンパク質含量が18~38%であるタンパク多糖体、（4）ディプロコッカス属、ストレプトコッカス属、又はラクトバシリウス属に属する微生物からの調製物、及び（5）シイタケの子実体から抽出することにより得ができる多糖体からなる群から選んだ化合物を有効成分として含有することを特徴とする、免疫系未成熟期にある動物（以下、「免疫系未成熟動物」と称することがある）用の疾病予防剤に関する。

【0007】本明細書において、「疾病予防」には、免疫系未成熟期状態の動物に本発明の疾病予防剤を投与しておけば、その後、非投与状態が続いて、その疾病予防剤自体が生体内には存在しなくなる期間が長期間に亘っても、（1）その個体が成熟した後に、各種疾病に罹患することを防ぐこと、（2）その個体が成熟した後に、仮に疾病に罹患した場合であっても、疾病的重篤度を軽減することができること、及び（3）その個体が成熟した後に、仮に疾病に罹患した場合であっても、疾病に対する治療が容易になることなどが含まれる。

【0008】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳細に説明する。本発明において有効成分として用いることできる化合物は、

（1）サルノコシカケ科（Basidiomycetes）のカワラタケ属（Coriolus versicolor）に属する担子菌の菌糸体、子実体、又は培養物を、含水率が10重量%以下になるまで95~115°Cで乾燥することにより得ることができ、タンパク質含量が10~20%であるタンパク多糖体（以下、タンパク多糖体TT-1と称することがある）；

（2）前記タンパク多糖体（1）〔すなわち、タンパク多糖体TT-1〕を熱水により抽出し、得られた抽出液を濃縮し、更に脱溶媒することにより得ることができ、タンパク質含量が20~30%であるタンパク多糖体（以下、タンパク多糖体TT-2と称することがある）；

（3）前記タンパク多糖体（1）〔すなわち、タンパク多糖体TT-1〕をアルカリ溶液により抽出し、得られた抽出液を中和し、分子量5000以下の物質を除去し、濃縮・乾燥することにより得ることができ、タンパク質含量が18~38%（特には30~38%）であるタンパク多糖体（以下、タンパク多糖体TT-3と称す

がある) ;

(4) ディプロコッカス属 (*Diplococcus*) 、ストレプトコッカス属 (*Streptococcus*) 、又はラクトバシリウス属 (*Lactobacillus*) に属する微生物 (特に菌体) からの調製物 ; 又は

(5) シイタケの子実体から抽出することにより得ることができる多糖体 ; である。

【0009】本発明の有効成分として用いることのできるタンパク多糖類TT-1は、カワラタケ属に属する天然の担子菌、又はカワラタケ属に属する担子菌の人工培養によって得た菌糸体、培養物、若しくは子実体を、含水率が10重量%以下になるまで95~115°Cで乾燥することによって得ることができ、好ましくは、水性液体培地を用いてカワラタケ属に属する担子菌の深部培養を行い、得られる培養混合物、すなわち、菌体と培地と培養生成物との混合物であるブロス (broth) を、含水率が10重量%以下になるまで95~115°Cで乾燥処理することによって得ることができる。

【0010】天然の担子菌を原料とする場合には、そのまま前記の乾燥処理を行うこともできるが、前処理として、例えば、蒸留水、生理食塩水、又は各種緩衝液などで洗浄することもできる。前記の乾燥処理によって得られた乾燥物を、場合により、細粉化することもできる。

【0011】前記「人工培養」は、例えば、カワラタケ属に属する担子菌が着生している腐朽植物体の一部、あるいはその植物体上に発生している子実体の組織、又は胞子を適当な寒天培地に移植し、数週間培養し、この培養操作を更に2~3回繰り返し行って、雑菌の混入が無いのを確認した後、これを母菌として液体培地又は固体培地に接種して培養を行う。液体培地における培養には、例えば、静置、振盪、通気、又は通気搅拌培養等のいずれの方法を用いることもでき、固体培地としては、例えば、寒天、ゼラチン、澱粉、鋸屑、木材、パルプ、海綿、合成樹脂、ゴム、又は砂粒等を挙げることができ、それらを適宜組み合わせることもできる。前記の担子菌を培養するための培地は、固体培地又は液体培地の何れでも使用可能であるが、液体培地の方が取り扱い及び生産性の点から非常に便利である。

【0012】純粋な母菌からの培養用の培地としては、通常の培養に用いられる処方を用いることができるが、前記担子菌の発育に必要な諸栄養素を一定の割合で与えることが必要である。すなわち、炭素源としては、糖質、例えば、グルコースなどを使用することができ、窒素源としては、通常の天然物由来の酵母、酵母エキス、アンモニウム塩類、若しくは尿素などをはじめとする有機又は無機の窒素含有物を使用することができる。また、各種アミノ酸あるいはその塩の混合物、具体的にはアスパラギン酸、スレオニン、セリン、グルタミン酸、グリシン、アラニン、シスチン、バリン、メチオニン、

イソロイシン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、プロリン、トリプトファン、ヒドロキシプロリンなどのアミノ酸又はそれらの塩を所定の割合で混合することによって与えることができる。

【0013】その他の無機塩類としては、例えば、リン酸塩、マグネシウム塩、鉄塩、又はその他の無機塩類を使用することができる。この他に生長に必要なビタミン、又は核酸等を適宜添加することができる。培養の初発pHは約2~7であり、20~33°Cにおいて通常2~20日間、好ましくは2~7日間培養を行う。通気搅拌培養を行う場合には、通気量0.1~2.0リットル/リットル(培地)/分、搅拌速度30~800rpmの範囲で実施するのが適当である。

【0014】前記の「深部培養法」とは、通気と搅拌を行いながら液中で培養する方法を意味し、菌体の増殖は液体培地の表面ではなく、液層の深部において主として行われる。この際の通気量は、一般には、0.1~2.0リットル/リットル(培地)/分であり、搅拌速度は、一般には、30~800rpmの範囲である。約7日間の培養期間で、目的とするタンパク多糖体が充分に産生される。この培養物の乾燥は、95°C~100°Cで、水分含有率が約10重量%以下になるまで実施する。この乾燥処理に用いる乾燥手段は特に限定されることはなく、例えば、ドラムドライヤー、フラッシュドライヤー、又はサンバイ等の一般的な乾燥手段を使用することができる。なお、含水率が10重量%以下に達したことは、任意の方法で確認することができる。例えば、得られたタンパク多糖体10mg~500mgをアンハイドロートソルベント(三菱化学、日本)に加え、カルフッシュ装置を用いて含水率を確認することができる。

【0015】本発明の有効成分として用いることのできるタンパク多糖体TT-2は、前記のようにして得られたタンパク多糖体TT-1を、熱水(例えば、80°C~98°Cの熱水)により、一段階又は多段階にわたって抽出し、得られた抽出液を濃縮し、更に脱溶媒することによって得ることができる。前記のタンパク多糖体TT-1を、親油性有機溶媒(例えば、n-ヘキサン、ベンゼン、石油エーテル、クロロホルム、又は四塩化炭素等)で処理して脱脂してから、抽出工程を行うこともできる。

【0016】抽出処理は搅拌下に行なうこと、又は搅拌せずにに行なうこともできる。前記濃縮方法としては、例えば、遠心分離法、又はロータリーエバポレーターを用いる方法などを挙げることができる。また、前記脱溶媒方法としては、例えば、凍結乾燥法などを挙げることができる。

【0017】本発明の有効成分として用いることのできるタンパク多糖体TT-3は、前記のようにして得られ

たタンパク多糖体TT-1を、アルカリ溶液により抽出し、得られた抽出液を中和し、分子量5000以下の物質を除去し、更に、濃縮し、乾燥することによって得ることができる。

【0018】タンパク多糖体TT-3を調製するための前記抽出処理では、特に限定するものではないが、0.01N～2Nのアルカリ水溶液を、タンパク多糖体TT-1（乾燥重量）に対して5～200倍の量で使用するのが好ましい。0.01N～2Nの濃度範囲のアルカリ水溶液を用いて前記タンパク多糖体TT-1を抽出する場合には、好ましくは50℃～100℃、より好ましくは80℃～98℃の温度下で20分～10時間程度の処理で、充分に目的を達成することができる。また、前記抽出操作は1回でもよいが、必要に応じ数回（2回～10回、好ましくは3～8回）反復して行なうこともできる。

【0019】更には、最初の抽出工程を希アルカリ水溶液により行い、続いて、アルカリ濃度を段階的に高めた水溶液を順々に用いて、抽出工程を多段階的に行なうこともできる（すなわち、複数回抽出処理又は多段的抽出処理）。前記の複数回抽出処理の一部の抽出操作において、同一濃度の抽出液による抽出を反復することもできる。抽出操作を複数回反復した際には、抽出の回数にかかわらず、上記温度下での加熱時間の合計は20時間以下であることが、有効成分の分解を防止するうえから好ましい。

【0020】使用することのできるアルカリとしては、例えば、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化カルシウム、あるいはアンモニア水などを挙げることができるが、特に水酸化ナトリウムが好ましい。

【0021】このようにして得られる抽出液を、常法通り、例えば、鉱酸（例えば、希塩酸）により中和した後、得られた中和抽出液を次の低分子除去処理工程にかけることができる。この場合、各抽出操作毎に中和抽出液を低分子除去処理することもできるが、また、各中和抽出液を一緒に合わせてから低分子除去処理することもできる。

【0022】タンパク多糖体TT-3を調製するための前記低分子除去処理は、特に限定されるものではないが、例えば、透析、限外済過、ゲル済過、イオン交換樹脂処理、硫酸アンモニウムなどによる塩析、及び有機溶媒による沈殿処理などの1種又は2種以上の方の適用によって行なうことができる。これらの内、特に効果的に適用することができる方法は、限外済過処理である。

【0023】限外済過法において用いることのできる膜は、分画分子量5000～15000表示の膜であり、標準物質としてチトクロームc（分子量13000）に対して阻止率98～100%以上を有するものが有効である。また、上記膜を用いて分子量5000以下の低分

子を中和抽出液から除去するための操作条件に関しては、例えば、装置の形状、又は中和抽出液の処理量などにより、適宜調整することができる。限外済過の場合には、圧力は好ましくは0.5～5kg/cm²、より好ましくは1～4kg/cm²であり、操作温度は、膜の性状により異なるが、通常5～70℃で行なうことが一般的である。

【0024】前記低分子除去処理によって前記中和抽出液から分子量5000以下の低分子物質を除去した後に、濃縮処理を常法（例えば、限外済過、逆浸透法、又はゲルクロマトグラフィー）により実施し、更に乾燥処理を常法（例えば、噴霧乾燥又は凍結乾燥）により実施することができる。

【0025】本発明の有効成分として用いることのできる、カワラタケ属に属する担子菌由来のタンパク多糖体TT-3の代表例は、一般名でPSKと呼称されているものであって、クレスチンという商品名で三共株式会社から市販されている。PSKは、すでに臨床的に用いられており、癌患者の生存期間を延長させる効果のあることが実証されている[Nakazato, H., et al., The Lancet, 343, 1122-1126 (1994)].

【0026】PSKは、カワラタケ

【外1】

Coriolus versicolor (Fr.) Quél.
CM-101株 [FERM-P2412 (ATCC 20547)] の菌糸体から得られるタンパク多糖体であって、その主要画分の糖部分は α 及び β -D-グルカンで、このグルカン部分の構造は、1→3、1→4、及び1→6結合を含む分枝構造であり、主な構成単糖は、グルコースやマンノースである。また、PSKは約18～38%のタンパク質を含む。タンパク質の構成アミノ酸は、アスパラギン酸やグルタミン酸等の酸性アミノ酸と、バリンやロイシン等の中性アミノ酸が多く、リジンやアルギニン等の塩基性アミノ酸は少ない。水に可溶であるが、メチルアルコール、ピリジン、クロロホルム、ベンゼン、又はヘキサンには殆ど溶けない。約120℃から徐々に分解する。

【0027】なお、本発明におけるタンパク多糖体TT-1、タンパク多糖体TT-2、及びタンパク多糖体TT-3の出発原料に関しては、前記のカワラタケ菌CM-101株のみならず、カワラタケ属に属する他のカワラタケ菌株（例えば、FERM-P No. 2413～2426）、ニクスバタケ [*Coriolus consors* (Berk.) Imaz.]、ヤキタケ

【外2】

Coriolus pubescens (Fr.) Quél.]、ミノタケ [*Coriolus biformis* (Klotz.) Pat.]、アラゲカワラタケ

【外3】

[*Coriolus hirsutus* (Fr.) Quél.]、
サカズキカワラタケ [*Coriolus conchifer* (Schw.) Pat.]、又はハカワラタケ [*Coriolus pargamenus* (Fr.) Pat.] 等の担子菌株も使用可能である。

【0028】本発明において有効成分として用いることのできるタンパク多糖体TT-1、タンパク多糖体TT-2、及びタンパク多糖体TT-3のタンパク質含量は、それぞれ、10~20%、20~30%、及び18~38% (好ましくは30~38%) である。タンパク多糖体TT-3の分子量は、超遠心法又はゲルクロマトグラフィーを用いた分子量測定法によれば、5000~300000である。

【0029】本発明において有効成分として用いることのできる、ディプロコッカス属 [*Diplococcus*; 真性細菌目 (*Eubacteriales*) に属する]、 streptococcus 属 [*Streptococcus*; 真性細菌目 streptococcus 科 (*Streptococcaceae*) に属する]、又はラクトバシリウス属 [*Lactobacillus*; 真性細菌目乳酸桿菌科 (*Lactobacillaceae*) に属する] に属する微生物 (特には菌体) からの調製物は、特に限定されるものではないが、その代表例は一般名でOK-432と呼称されているものであって、ビシバニールという商品名で中外製薬株式会社から市販されている。OK-432は、すでに臨床において用いられており、宿主の抗腫瘍免疫能を賦活することによって、化学療法との併用により、胃癌 (手術例) 患者、原発性肺癌患者等の生存期間を延長させることができ認められている。OK-432は、streptococcus・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*) (A群3型) Su株をベンジルペニシリンの存在下、一定条件で処理し、凍結乾燥した菌体製剤である。

【0030】OK-432の雌性マウス及び雄性マウスにおけるLD₅₀値は、それぞれ、静脈内投与で245K E (Klinische Einheit; 1KE=0.1mg)/kg及び255KE/kgであり、腹腔内投与で1250KE/kg及び1400KE/kgであり、経口投与で5000KE/kg及び5100KE/kgである。OK-432の雌性ラット及び雄性ラットにおけるLD₅₀値は、それぞれ、静脈内投与で250KE/kg及び260KE/kgであり、皮下投与で4310KE/kg及び4060KE/kgであり、腹腔内投与で1750KE/kg及び1600KE/kgであり、経口投与で20000KE/kg以上及び20000KE/kg以上である。OK-432は、腹腔内や皮下に移植された種々の実験腫瘍や自然発生腫瘍に至るまで、多くの系で抗腫瘍実験が行われ、静脈内、皮下、腹腔内、又は腫瘍内投与によって種々の効果が見いだされている。

【0031】本発明において有効成分として用いることのできる、シイタケの子実体から抽出することにより得ることができる多糖体は、特に限定されるものではないが、その代表例として、レンチナンを挙げることができる。レンチナンは、レンチナン<味の素>という商品名で日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社から、あるいは、レンチナン<山之内>という商品名で山之内製薬株式会社から、それぞれ市販されている。レンチナンは、シイタケの子実体より抽出して得た抗腫瘍性多糖体の精製物で、臨床で用いられ、手術不能又は再発胃癌患者に対して、化学療法剤との併用により生存期間の延長が認められている。レンチナンは、β-(1→3)結合を主鎖とする高分子グルカンであり、白色ないし淡黄灰色の粉末である。

【0032】レンチナンの雌性マウス及び雄性マウスにおけるLD₅₀値は、静脈内投与で250~500mg/kgであり、皮下投与で2500mg/kg以上である。レンチナンの雌性ラット及び雄性ラットにおけるLD₅₀値は、静脈内投与で250~500mg/kgであり、皮下投与で2500mg/kg以上であり、腹腔内投与2500mg/kg以上である。レンチナンは、マウス、ラット、モルモットを用いた動物実験で、同系又は自家腫瘍に対し単独投与又は化学療法剤との併用投与で腫瘍増殖抑制作用及び延命効果が見いだされている。

【0033】本発明においては、前記化合物のいずれか、あるいは、それらの組合せを、それ単独で、又は好ましくは製剤学的若しくは獣医学的に許容することのできる通常の担体と共に、免疫系未成熟期にある動物に投与することができる。本発明を適用することのできる前記動物には、ヒト、及び非ヒト動物が含まれる。本明細書において、「非ヒト動物」とは、ヒトを除く動物を意味し、これに限定されるものではないが、例えば、飼育動物などを挙げることができる。

【0034】前記飼育動物とは、食用、愛玩用、又は実験用などの目的を問わず、一般に人間が飼育することの可能な動物を意味し、例えば、哺乳動物 (例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、マウス、ハムスター、フェレット、又はラットなど)、鳥類 (例えば、ニワトリ、ウズラ、ガチョウ、ブロイラー、産卵鶏又はアヒルなど)、又は養殖水生動物 [例えば、海水魚 (例えば、ウナギ、ブリ、ハマチ、ヒラメ、ギンザケ、クロダイ、マアジ、シマアジ、トラフグ又はマダイなど)、淡水魚 (例えば、コイ、アユ、イワナ又はニジマスなど)、甲殻類 (例えば、クルマエビ、ウシエビ、又はテナガエビなど)、又は貝類 (例えば、カキ、又はホタテ貝など)]などを挙げることができる。

【0035】本発明においては、前記化合物を、免疫系未成熟期にある動物に投与する。本明細書において「免疫系未成熟期」とは、免疫学的に成熟していない状態である期間を意味する。ヒトにおいては、免疫系未成熟期

には、これに限定されるわけではないが、例えば、新生児期、幼児期、又は小児期などが含まれる。なお、本明細書において、ヒトの新生児期とは、生直後から1か月までの期間を意味し、ヒトの幼児期とは、生後1か月～12カ月までの期間を意味し、ヒトの小児期とは、生後1年～13才までの期間を意味するものとする。本発明の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤は、好ましくは新生児期及び／又は幼児期、より好ましくは新生児期に投与する。非ヒト動物の免疫系未成熟期は、前記のヒトの新生児期、幼児期、又は小児期に相当する時期であり、個々の非ヒト動物において適宜決定することができる。例えば、ヒトを除く哺乳動物においては、これに限定されるわけではないが、免疫系未成熟期は、例えば、ウシやブタでは、生後から3カ月までの期間である。

【0036】本発明の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤は、前記化合物を含有し、所望により、製剤学的若しくは獣医学的に許容することのできる通常の担体を含有することができる。投与剤型としては、特に限定がなく、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エキス剤、若しくは丸剤等の経口剤、又は注射剤、外用液剤、軟膏剤、坐剤、局所投与のクリーム、若しくは点眼薬などの非経口剤を挙げることができる。

【0037】これらのうち経口剤は、例えば、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、澱粉、コーンスター、白糖、乳糖、ぶどう糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、大豆レシチン、ショ糖、脂肪酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ケイ酸マグネシウム、無水ケイ酸、又は合成ケイ酸アルミニウムなどの賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、希釈剤、保存剤、着色剤、香料、増味剤、安定化剤、保湿剤、防腐剤、又は酸化防止剤等を用いて、常法に従って製造することができる。例えば、PSK1重量部と乳糖99重量部とを混合して充填したカプセル剤などである。

【0038】非経口投与方法としては、注射（皮下、動・静脈内、筋肉内等）、又は直腸投与等が例示される。これらのなかで、注射剤が最も好適に用いられる。例えば、注射剤の調製においては、有効成分としての、前記化合物の他に、例えば、生理食塩水若しくはリンゲル液等の水溶性溶剤、植物油若しくは脂肪酸エステル等の非水溶性溶剤、ブドウ糖若しくは塩化ナトリウム等の等張化剤、溶解補助剤、安定化剤、防腐剤、懸濁剤、又は乳化剤等を任意に用いることができる。具体的に一例を示すと、PSK10mgとマンニトール50mgとを蒸留水に溶解して10mlとし、常法で除菌した後、2mlづつを注射用小瓶に分注し、又はそのまま凍結乾燥して注射剤とする。使用に際して、生理食塩水で希釈して注射液とする。

【0039】また、本発明の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤は、徐放性ポリマーなどを用いた徐放性製剤の手法を用いて投与してもよい。例えば、本発明の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤をエチレンビニル酢酸ポリマーのペレットに取り込ませて、このペレットを治療すべき組織中に外科的に移植することができる。

【0040】本発明の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤は、これに限定されるものではないが、0.01～99重量%、好ましくは0.1～80重量%の量で含有することができる。本発明の免疫系未成熟動物用の疾病予防剤を用いる場合の投与量は、投与対象である動物の種類、年齢、性別、若しくは体重、予防すべき疾病の種類、又は投与方法などにより異なり、前記化合物量として通常1匹（又は1人）当り1mg～50g程度を、1日1～4回程度にわけて、経口的に又は非経口的に投与する。更に、形態も医薬品に限定されるものではなく、種々の形態、例えば、機能性食品や健康食品、又は飼料として飲食物の形で与えることも可能である。

【0041】本発明による免疫系未成熟動物用の疾病予防剤を非ヒト動物に投与する方法は、ヒトに投与する方法と本質的に異なるものではない。本発明による免疫系未成熟動物用の疾病予防剤を飼料として与える場合には、通常の飼料と粉粉混合をおこなって、混餌として与えることができる。

【0042】本発明の有効成分である、前記化合物を、免疫系未成熟期にある動物に投与すると、成熟個体において発生する可能性のある各種疾病を予防することができる。また、本発明の有効成分である前記化合物を、免疫系未成熟期にある動物に投与すると、成熟後に罹病した疾病的重篤度を軽減したり、成熟後に罹病した疾病に対する他の医薬の治療効果を向上させることができる。前記疾病としては、例えば、腫瘍（特に癌）、感染症、自己免疫疾患、糖尿病、高血圧、ネフローゼ、又は関節リューマチなどを挙げることができる。

【0043】例えば、本発明の有効成分である化合物を、免疫系未成熟期にある動物に投与することによって、前記動物に予防措置を施しておくと、成熟後に発生する癌を予防する（癌の発生率を低下させる）ことができるだけでなく、成熟後に癌が発生したとしても、癌の重篤度を軽減することができ、更に、癌に対する治療効果、例えば、抗癌剤（例えば、BRM、化学療法剤など）の投与による治療効果などを向上させることができる。前記BRMとしては、例えば、PSK、OK-432、レンチナン、インターフェロン類、腫瘍壞死因子、及びその関連物質などを挙げることができる。

【0044】

【実施例】以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例1】本実施例では、タンパク多糖体TT-1を

調製した。縦型ファーメンター（容量=2m³）に培地（組成：10%グルコース、1.5%酵母エキス、及び0.1%KH₂PO₄・7H₂O）1600リットルを仕込み、これに、予め振とう培養によって得られたカワラタケ（FERM P 2412, ATCC 20547）の母菌スラリー20リットルを接種し、培地1リットル当たりの通気量0.5リットル/分、及び攪拌速度150 rpmの条件下で26°Cにて7日間培養した。培養終了後、静置して菌体と上清とに分離し、続いて、上清を除去してから、ファーメンターから培養物スラリー（プロス）500リットルを取り出し、ダブルドラム型ドラムドライヤーを用いて110°Cにて乾燥し、含水率が10重量%以下になるまで乾燥することによって、タンパク多糖体TT-1（25kg）を得た。なお、含水率は、カールフィッシャー装置を用いて確認した。

【0045】

【実施例2】本実施例では、タンパク多糖体TT-2を調製した。実施例1で得られたタンパク多糖体TT-1（100g）に熱水1リットルを加え、94~96°Cで3時間抽出した後、冷却し、遠心分離機を用いて不溶物（未抽出物）を沈殿させ、上清を分離することによって抽出液250mlを得た。この濃縮液を、ロータリーエバボレーターを用いて約50mlまで濃縮した後、凍結乾燥を行うことによりタンパク多糖体TT-2（3.2g）を得た。

【0046】

【実施例3】本実施例では、癌細胞、すなわち、マウス大腸癌細胞株C_ol_on₂6（九州大学生体防御医学研究所より分与）を皮下移植したマウスにおける抗腫瘍性の増強作用を確認した。生後48時間以内（生後0時間~48時間；以下同様）のマウス（BALB/c；雄性）を各群10匹ずつの実験群2群【実験群（1）及び実験群（2）】並びに対照群2群【対照群（1）及び対照群（2）】の計4群に分けた。実験群（1）のマウスに対しては、生後48時間以内にPSK（商品名クレスチン、三共株式会社、日本）10mg/kgを腹腔内に1回投与し、続いて、生後8週間後にマウス大腸癌細胞株C_ol_on₂6（1×10⁶個）を皮下に移植し、更に、移植翌日後からPSK10mg/kgを腹腔内に、合計10回隔日投与した。実験群（2）のマウスに対しては、実験群（1）のマウスと同様に、生後48時間以内に、PSK10mg/kgを腹腔内に1回投与し、続いて、生後8週間後にマウス大腸癌細胞株C_ol_on₂6（1×10⁶個）を皮下に移植した。その後、移植翌日から生理食塩水0.2ml/匹を腹腔内に、合計10回隔日投与した。

【0047】対照群（1）のマウスに対しては、生後48時間以内に生理食塩水0.2ml/匹を腹腔内に1回投与し、続いて、生後8週間後にマウス大腸癌細胞株C_ol_on₂6（1×10⁶個）を皮下に移植し、更に、

移植翌日からPSK10mg/kgを腹腔内に、合計10回隔日投与した。対照群（2）のマウスに対しては、対照群（1）のマウスと同様に、生後48時間以内に、生理食塩水0.2ml/匹を腹腔内に1回投与し、続いて、生後8週間後にマウス大腸癌細胞株C_ol_on₂6（1×10⁶個）を皮下に移植した。そして、移植翌日より、生理食塩水0.2ml/匹を腹腔内に、合計10回隔日投与した。

【0048】各群におけるPSK及び/又は生理食塩水の投与時期、並びにマウスの平均生存日数の結果を図1に示す。図1において、「新生児期の予防剤投与」欄には、生後48時間以内の投与物質が、本発明による予防剤の有効成分であるPSK、又は生理食塩水（コントロール）のいずれであるかを示し、「成育期の抗癌剤投与」欄には、生後8週間後からの投与物質が、BRMとしてのPSK、又は生理食塩水（コントロール）のいずれであるかを示す。

【0049】平均生存日数では、4群の間に明らかな差異が認められた。すなわち、平均生存日数は、実験群（1）で38.7日±3.9日、実験群（2）で35.6日±2.1日であり、対照群（1）の31.0日±1.4日、又は対照群（2）の25.1日±3.4日と比べて、明確に延長した。なお、PSK投与による異常所見は、一切認められなかった。以上の結果から、新生児期マウスへのPSKの投与が、腫瘍移植後のPSK投与効果の増強、及び腫瘍移植後の生存期間延長に有効であることが判明した。

【0050】

【実施例4】本実施例では、実施例3で使用したマウス大腸癌細胞株C_ol_on₂6を、脾門脈内に移植したマウスにおける該物質の抗腫瘍性の増強作用を確認した。すなわち、生後48時間以内のマウス（BALB/c；雄性）を各群10匹ずつの実験群2群【実験群（3）及び実験群（4）】並びに対照群2群【対照群（3）及び対照群（4）】の計4群に分けた。実験群（3）のマウスに対しては、生後48時間以内にPSK（商品名、クレスチン、三共株式会社、日本）10mg/kgを腹腔内に1回投与し、続いて、生後8週間後にマウス大腸癌細胞株C_ol_on₂6（1×10⁵個）を脾門脈内に移植し、更に、生後8週間後からPSK10mg/kgを腹腔内に、合計10回隔日投与した。実験群（4）のマウスに対しては、実験群（3）のマウスと同様に、生後48時間以内に、PSK10mg/kgを腹腔内に1回投与し、続いて、生後8週間後にマウス大腸癌細胞株C_ol_on₂6（1×10⁵個）を脾門脈内に移植した。その後、生後8週間後から生理食塩水0.2ml/匹を腹腔内に、合計10回隔日投与した。

【0051】対照群（3）のマウスに対しては、生後48時間以内に生理食塩水0.2ml/匹を腹腔内に1回投与し、続いて、生後8週間後にマウス大腸癌細胞株C_ol_on₂6（1×10⁵個）を脾門脈内に移植した。

Colon 26 (1×10^5 個) を脾門脈内に移植し、更に、移植翌日後からPSK 10 mg/kgを腹腔内に、合計10回隔日投与した。対照群(4)のマウスに対しては、対照群(3)のマウスと同様に、生後0時間～48時間以内に、生理食塩水0.2 ml/匹を腹腔内に1回投与し、続いて、生後8週間後にマウス大腸癌細胞株Colon 26 (1×10^5 個) を脾門脈内に移植した。その後、移植翌日から生理食塩水0.2 ml/匹を腹腔内に、合計10回隔日投与した。

【0052】各群におけるPSK及び/又は生理食塩水の投与時期、並びに肝転移結節数の結果を図2に示し、各群におけるPSK及び/又は生理食塩水の投与時期、並びにマウスの平均生存日数の結果を図3に示す。図2及び図3において、「新生児期の予防剤投与」欄には、生後0時間～48時間以内の投与物質が、本発明による予防剤の有効成分であるPSK、又は生理食塩水(コントロール)のいずれであるかを示し、「成育期の抗癌剤投与」欄には、生後8週間後からの投与物質が、BRMとしてのPSK、又は生理食塩水(コントロール)のいずれであるかを示す。

【0053】図2に示すように、肝転移結節数は、実験群(3)で50個±23個、実験群(4)で83個±51個であり、対照群(3)の161個±50個、又は対照群(4)の222個±95個と比べて、明らかな減少がみられた。

【0054】また、図3に示すように、平均生存日数は、実験群(3)で37.9日±3.2日、実験群(4)で35.5日±3.8日であり、対照群(3)の30.7日±2.8日、又は対照群(4)の26.2日±3.8日と比べて、明らかな延長がみられた。以上の結果から、新生児期マウスへのPSKの投与が、腫瘍移植後のPSK投与効果の増強、及び腫瘍移植後の生存期間延長に有効であることが判明した。

【0055】

【実施例5】生後48時間以内の雄性F344ラットに、OK-432(商品名=ピシバニール; 中外製薬、日本)1KE、又はPSK(商品名=クレスチン; 三共株式会社、日本)10 mg/kgを腹腔内投与し、前記ラットが8週齢になった時点で、化学発ガン剤である1,2-ジメチルヒドラジン2塩酸塩(アルドリッヂ社、米国)20 mg/kgを、3日間隔で3回皮下投与した。最終投与翌日から、再度、OK-432(1KE)又はPSK 10 mg/kgを隔日投与で4週間、腹腔内投与し、12週目にラットをと殺し、腸管部の前癌病変(Aberrant crypt)を観察した。なお、対照群の処理手順は、実施例3と同様に行なった。

【0056】その結果、新生児期において前記薬剤を投与した群では、前癌病変形成数の減少が見られ、前癌病変の改善がみられた。このことから、新生児期ラットへ

のこれらの薬剤の投与が、化学発ガン剤処理後の該物質の効果の増強、及び生存期間延長に有効なことが判明した。

【0057】

【実施例6】本実施例における対照群の処理手順は、実施例3と同様に行なった。生後48時間以内のBALB/c雄マウスに、PSK(商品名=クレスチン; 三共株式会社、日本)10 mg/kgを腹腔内に、又は前記実施例2で調製したタンパク多糖体TT-2(10 mg/kg)を皮下投与した。前記マウスが8週齢となった時点で、前記タンパク多糖体を同投与量で、再度7日間連日で腹腔内、又は経口投与した。最終投与から24時間後に緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa IAM514) 1×10^8 個を静脈内感染させ、抗生物質である硫酸コリマイシンを3日間静脈内投与し、その後の生存期間を観察した。なお、硫酸コリマイシンの投与量は、常用量(すなわち、飼料1 kg当たり硫酸コリマイシン15 g)から換算して、380 mg/kg(常用量とほぼ同量)、190 mg/kg(常用量の約1/2量)、及び95 mg/kg(常用量の約1/4量)とし、対照群には硫酸コリマイシンを投与しなかった。

【0058】その結果、新生児期における上記PSK又はタンパク多糖体TT-2の投与により、8週齢時点におけるこれらタンパク多糖体を投与したことにより、感染後の抗生物質の低用量における効果発現がみられ、また、生存期間に有為な延長がみられた。

【0059】

【実施例7】生後48時間以内のチャンキー種のブロイラーに、前記実施例2で調製したタンパク多糖体TT-2(10 mg/kg)を腹腔に、あるいは、レンチナン(商品名=レンチナン<味の素>; 日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社、日本)1 mg/kgを腹腔内投与した後、通常の環境で飼育した。前記ブロイラーが8週齢になった時点で飼育環境を変え、ストレスの罹る汚染空気環境下で飼育し、感染症発生の頻度、及び抗生物質であるペニシリンの使用量を調べた。なお、対照群の処理手順は、実施例3と同様に行なった。その結果、新生児個体へのタンパク多糖体TT-2及びレンチナンの投与が、成熟個体の呼吸器及び消化器感染症発生の頻度を減少させ、また、感染症にかかった場合でも、抗生物質の使用量が減少することが判明した。

【0060】

【実施例8】生後48時間以内の雌性子豚(LWD)に、PSK(商品名=クレスチン; 三共株式会社、日本)10 mg/kgを腹腔に、あるいは、前記実施例2で調製したタンパク多糖体TT-2(1000 mg/kg)を経口で、連日7日間投与した後、通常の環境で飼育した。前記豚が8週齢となった時点で、飼育環境を変え、ストレスの罹る汚染空気環境下で飼育し、感染症発

生の頻度、及び抗生物質であるペニシリンの使用量を調べた。なお、対照群の処理手順は、実施例3と同様になつた。その結果、新生児期個体のこれらタンパク多糖体の投与が、成熟個体の呼吸器及び消化器感染症発生の頻度を減少させ、また、感染症にかかった場合でも、抗生物質の使用量が減少することが判明した。

【0061】

【実施例9】前記実施例1で調製したタンパク多糖体TT-1又は前記実施例2で調製したタンパク多糖体TT-2を、100mg/kgとなるように添加した水槽内で、生後48時間以内のアユを24時間処置した後、通常の環境で飼育した。前記アユが3カ月齢に達した時点で、環境を変え、感染症の多発する水槽で飼育し、感染症発生の頻度及び抗生物質であるアンピシリンの使用量を調べた。なお、対照群の処理手順は、実施例3と同様に行なつた。その結果、新生児期個体への処置が、感染症発生の頻度を減少させ、また、感染症にかかった場合でも、抗生物質の使用量が減少することが判明した。

【0062】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明の有効成分である化合物は、免疫系未成熟期にある動物に投与すると、成熟個体において発生する可能性のある各種疾病（例えば、癌、感染症、自己免疫疾患、糖尿病、高血圧、腎炎などの成人病、喘息、関節リューマチなど）を予防する活性を有する。従つて、本発明における免疫系未成熟動物用の疾病予防剤を、免疫系未成熟期にある動物に投与することにより、成熟個体において発生する可能性のある各種疾病を予防することができる。

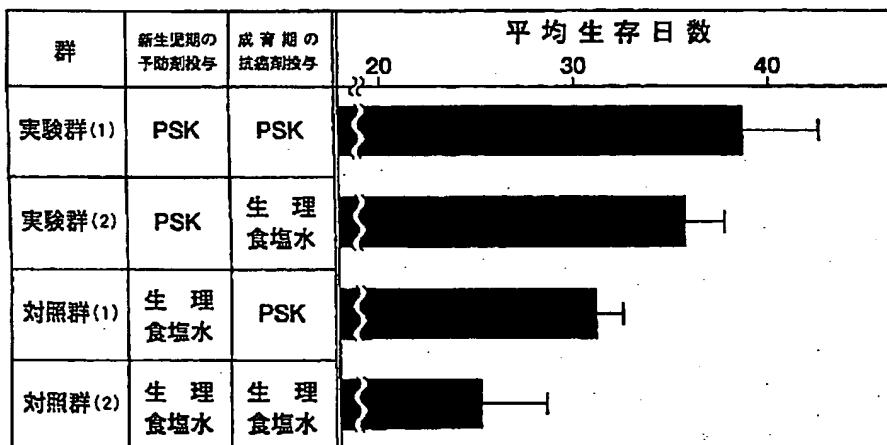
【図面の簡単な説明】

【図1】癌細胞を皮下移植したマウスにおける、本発明による疾病予防剤の抗腫瘍性の増強作用（平均生存日数の延長）を示すグラフである。

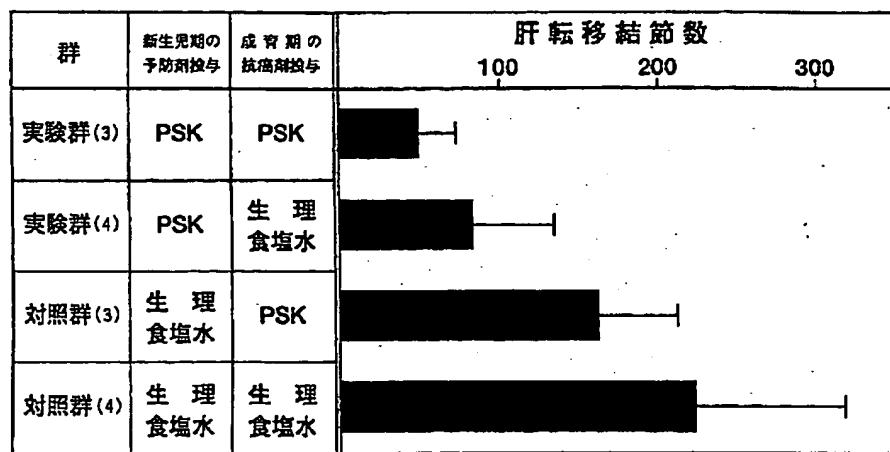
【図2】癌細胞を脾門脈内移植したマウスにおける、本発明による疾病予防剤の抗腫瘍性の増強作用（肝転移結節数の減少）を示すグラフである。

【図3】癌細胞を脾門脈内移植したマウスにおける、本発明による疾病予防剤の抗腫瘍性の増強作用（平均生存日数の延長）を示すグラフである。

【図1】



【図2】



【図3】

